

## МЕТОД ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНФУЗИИ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ ПРИ СИНДРОМЕ «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ (Предварительные результаты)

С.Н. Занько, <sup>1</sup>Ю.В. Занько, <sup>2</sup>О.В. Лысенко, <sup>2</sup>Т.А. Рождественская, А.В. Цецохо

<sup>1</sup>СООО «Центр семейного здоровья «БИНА»

<sup>2</sup>УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

## THE METHOD OF INTRAUTERINE PLATELET-RICH PLASMA INFUSION IN THE SYNDROME OF «THIN» ENDOMETRIUM (Preliminary results)

S.N. Zanko, <sup>1</sup>Y.V. Zanko, <sup>2</sup>O.V. Lysenko, <sup>2</sup>T.A. Rozhdestvenskaya, V.A. Tsetsokho

<sup>1</sup>LLC «Center of family health «BINA»

<sup>2</sup>Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

### Реферат

Эндометрий является одним из основных факторов в развитии беременности. Во время процедур вспомогательной репродуктивной технологии некоторые циклы отменяются из-за недостаточного роста эндометрия. Это исследование было проведено для оценки эффективности плазмы, обогащенной тромбоцитами (ОТП), при лечении «тонкого» эндометрия. В исследование были включены 17 пациентов с неадекватным ростом эндометрия в анамнезе. Всем пациентам была выполнена внутриматочная инфузия ОТП. Производилась оценка толщины эндометрия. Зарегистрированы биохимические и клинические беременности. У всех пациентов толщина эндометрия увеличилась после инфузии ОТП. Согласно данному исследованию, внутриматочная инфузия ОТП эффективна для роста эндометрия у пациентов с «тонким» эндометрием. **Ключевые слова:** эндометрий, эмбрион, обогащенная тромбоцитами плазма, «тонкий» эндометрий.

### Abstract

Endometrium is one of the main factors in pregnancy development. During assisted reproductive technology treatments, some cycles are cancelled due to inadequate endometrial growth. This study was conducted to evaluate the effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of thin endometrium. 17 patients with history of inadequate endometrial growth were recruited into the study. Intrauterine infusion of PRP was performed. Endometrial thickness was assessed. Chemical and clinical pregnancies were reported. In all patients, endometrial thickness increased after PRP infusion. According to this study, it seems that PRP was effective for endometrial growth in patient with thin endometrium.

**Key words:** endometrium, embryo, platelet-rich plasma, "thin" endometrium.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой в современной репродуктологии является синдром «тонкого» эндометрия – ультразвуковой феномен, описываемый как уменьшение толщины эндометрия менее 7 мм в дни менструального цикла, соответствующие «окну имплантации» [1, 2]. В клинической практике для успешной имплантации необходим адекватный рост эндометрия. Минимальная толщина эндометрия, необходимая для переноса эмбрионов, составляет 7 мм в конце фолликулярной фазы. Тонкий эндометрий, не реагирующий на стандартное лечение, все еще остается проблемой при вспомогательных репродуктивных технологиях, которая обычно приводит к отмене цикла и незапланированной криоконсервации эмбрионов. Для лечения тонкого эндометрия были разработаны различные стратегии, включающие использование антимикробной и проти-

вовоспалительной терапии [3], применение эстрогенов и препаратов прогестерона [4], дезагрегантов [5], витамина Е [6] и силденафила цитрата интравагинально [7], введение раствора дексаметазона в полость матки [8] и применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [9]. Тем не менее, ряд женщин с тонким эндометрием остаются невосприимчивыми к вышеуказанным методам терапии.

Нами проведен обзор данных литературы относительно клинического применения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в области гинекологии. Все соответствующие статьи, опубликованные с 2000 по 2019 годы, представлены сериями случаев, пилотными исследованиями или сообщениями о том, что ОТП в настоящее время считается новой терапевтической моделью для некоторых расстройств, которые устойчивы к традиционной лекарственной терапии. ОТП – это плазма, приготовленная из аутологичной крови,

которая обогащена тромбоцитами примерно в 4-5 раз больше, чем циркулирующая кровь. Она собирается из периферических вен и содержит факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), инсулиноподобный фактор роста I, II (IGF I, II) и другие цитокины, которые регулируют миграцию, прикрепление, пролиферацию и дифференцировку клеток, стимулируют пролиферацию и регенерацию.

Хотя ОТП широко применяется в различных клинических областях, процедура подготовки ОТП не унифицирована. В приведенных исследованиях (таблица 1.) не было представлено важной информации о качественном и количественном составе используемой ОТП.

подтверждения синдрома «тонкого» эндометрия, при этом регистрировалось среднее из трех измерений. Вторичная конечная точка – биохимическая и клиническая беременности. Биохимическая беременность подтверждалась по уровню  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови, клиническая – по результатам эхографии (наличие плодного мешка в полости матки).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами обследовано 17 пациенток с синдромом «тонкого» эндометрия, при этом 3 пациентки находились в циклах контролируемой индукции овуляции (КИО), 3 женщины планировали беременность в естественном цикле, 9 готовились к переносу размороженных эмбрионов в цикле заме-

Таблица 1. Влияние ОТП на толщину эндометрия

	Клинические данные	Подготовка ОТП	Результат и выводы
Chang et al., 2015	5 женщин с толщиной эндометрия <7 мм в день введения триггера, несмотря на заместительную гормональную терапию	Информации относительно способа приготовления ОТП и концентрации тромбоцитов не приводится	ОТП способствуют росту эндометрия и улучшают исход беременности
Zadehmodarres et al., 2017	10 женщин с толщиной эндометрия <7 мм (у 4 пациентов внутриматочная адгезия по данным гистероскопии)		ОТП эффективна для роста эндометрия
Molina et al., 2018	19 пациентов с рефрактерным эндометрием и с не менее чем 1 неудачным циклом ЭКО в анамнезе		ОТП восстанавливает микроциркуляцию и рост рефрактерного эндометрия
Colombo et al., 2017	8 женщин с > 3 отмененными эмбриотрансферами, толщина эндометрия <6 мм, при гистероскопии патологии эндометрия не выявлено		Неэффективная экспрессия молекул адгезии может быть заменена ОТП
Tandulwadkar et al., 2017	68 пациентов с субоптимальным ростом эндометрия (толщина <7 мм)		Васкуляризация эндометрия по данным энергетического доплера увеличилась

Адекватный рост эндометрия был обнаружен у всех участников исследований, что также доказывает эффективность ОТП на рост эндометрия [10, 11, 12].

В собственном исследовании предоставлена информация о ОТП и методе ее подготовки, опираясь на наиболее известные убедительные доказательства эффективности применения ОТП у пациентов с «тонким» эндометрием. ОТП является безопасной процедурой с минимальными рисками передачи инфекционных заболеваний и иммунологических реакций, поскольку производится из образцов аутологичной крови.

**Цель настоящей работы** – оценка влияния ОТП на рефрактерный к традиционной терапии «тонкий» эндометрий у женщин репродуктивного возраста. Первичная конечная точка – рост величины эндометрия, измеренной по результатам трансвагинальной эхографии. Толщина эндометрия измерялась в самой толстой части по продольной оси матки трижды для

стительной гормональной терапии (ЗГТ).

Показаниями для проведения исследования были:

1. Синдром «тонкого» эндометрия, рефрактерного к традиционной терапии (толщина эндометрия менее 7 мм по данным эхографии в позднюю фолликулярную фазу, как минимум в трех предыдущих менструальных циклах).

2. Толщина эндометрия менее 7 мм по данным эхографии в циклах ЗГТ в программе переноса размороженных эмбрионов.

3. Толщина эндометрия менее 7 мм по данным эхографии в циклах КИО.

Внутриматочную инфузию ОТП проводили:

1. На 9-10 день естественного цикла.  
2. На 10 день цикла заместительной гормональной терапии в программе переноса размороженных эмбрионов.

3. На 8 и 10 день цикла в случае проведения КИО. Если толщину эндометрия не удалось увеличить

через 72 ч, инфузию ОТП проводили 1-2 раза в каждом цикле. Эмбрионы переносили, когда толщина эндометрия достигала более 7 мм по результатам эхографии.

Для приготовления ОТП применялся набор RegenKit, зарегистрированный в Республике Беларусь, представленный «гематологической пробиркой» RegenBCT и аксессуаром, которые позволяют выполнить немедленное приготовление из собственной крови пациента аутологичной ОТП по стандартной методике.

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где

$M$  – среднее арифметическое,

$SD$  – стандартное отклонение.

В случаях распределения, отличного от нормального – в виде  $Me (Pr25 \div Pr75)$ , где

$Me$  – медиана,

$(Pr25 \div Pr75)$  – верхний и нижний квартили.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни. с применением пакета STATISTICA v6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при использовании нового метода лечения пациентов с синдромом «тонкого» эндометрия, приведены в **таблице 2**.

максимальной толщины эндометрия у пациентов исследуемой группы составляла 5,2 мм, тогда как после проведенной терапии зарегистрирован рост толщины эндометрия, при этом изучаемый показатель составил 7,1 мм. Решение об отмене трансфера размороженных эмбрионов в полость матки было принято у 2 пациенток в связи с тем, что рост эндометрия был субоптимальным и требует дальнейшей терапии.

После применения ОТП толщина эндометрия была удовлетворительной у всех пациентов, у которых наступила клиническая и биохимическая беременность (35,3 и 11,7% соответственно), самопроизвольный выкидыш произошел в 1 случае. В настоящем исследовании нами произведена оценка потенциального пролиферативного влияния ОТП на эндометрий, т.к. толщина эндометрия является одним из основных показателей, влияющих на частоту наступления беременности. В настоящем исследовании толщина эндометрия была использована нами для оценки эффекта внутриматочной инфузии ОТП женщинам с синдромом «тонкого» эндометрия. Увеличение толщины эндометрия, очевидно, связано с внутриматочной инфузией ОТП, хотя необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить конкретный механизм влияния ОТП на эндометрий и каким образом она улучшает репродуктивную функцию.

Таблица 2. Характеристики пациентов и результаты применения ОТП

Показатель	Результат
Возраст	32 $\pm$ 4,7
Миома матки	1 (5,9%)
Синдром поликистозных яичников	3 (17,6%)
Эндометриоз	1 (5,9%)
Ановуляция	3 (17,6%)
Сниженный овариальный резерв	3 (17,6%)
Толщина эндометрия до применения ОТП	5,2 (3,8; 6,2)
Толщина эндометрия после инфузии ОТП	7,1 (6,8; 8,4)*
Число пациентов, которым проведен эмбриотрансфер	7 (77,8%)
Число пациентов, которым отменен эмбриотрансфер	2 (22,2%)
Биохимическая беременность	2/17 (11,7%)
Клиническая беременность	6/17 (35,3%)
Самопроизвольный выкидыш	1/17 (5,9%)

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с толщиной эндометрия до терапии ОТП

Анализ данных таблицы 2 позволяет отметить, что женщины из исследуемых групп сопоставимы по возрасту. Также необходимо отметить, что из 17 женщин у 6 в анамнезе имели место гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия и/или гиперплазии эндометрия, у 8 – два и более внутриматочных вмешательства (35,3 и 47,0% соответственно), с чем на наш взгляд может быть ассоциировано развитие синдрома «тонкого» эндометрия у исследуемой группы пациентов.

Во всех случаях наблюдений нами обнаружена адекватная реакция эндометрия на проводимую терапию ОТП: до начала внутриматочной инфузии ОТП медиана

## ВЫВОДЫ

1. Метод показывает способность ОТП стимулировать рост эндометрия: адекватный рост эндометрия был обнаружен у всех участников после внутриматочных инфузий ОТП.

2. Метод позволяет увеличить частоту наступления беременности у пациентов с «тонким» эндометрием, тем самым является новой стратегией в терапии женщин с синдромом «тонкого» эндометрия.

3. Метод не требует госпитализации, что значительно снижает экономические затраты, простота использования данного метода дает возможность его

широкого внедрения в практику работы женских консультаций и гинекологических отделений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles / T. El-Toukhy [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2008. – Vol. 89. – P. 832-839.
2. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* / B. Kumbak [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 18. – P. 79-84.
3. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Зароченцева Н.В. [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – Т. 13. – № 5. – С. 21–27.
4. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs / M.J. Chen [et al.] // *J. Assist. Reprod Genet.* – 2006. – Vol. 23. – P. 337-342.
5. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis / M. Khairy [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2007. – Vol. 88. – P. 822-831.
6. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium / A. Takasaki [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 93. – P. 1851-1858.
7. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development / G. Sher [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2002. – Vol. 78. – P. 1073-1076.
8. Successful treatment with intrauterine delivery of dexamethasone for repeated implantation failure / T. Zhang [et al.] // *Am. J. Reprod. Immun.* – 2017. – Vol. 78:6:e 12766.
9. Successful treatment of unresponsive thin endometrium / N. Gleicher [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95. – P. 13-17.
10. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Y. Chang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 1286-1290.
11. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study / 11. Shahrzad Zadehmodarres // *JBRA Assist Reprod.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 54-56.
12. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study / K. Hounyoung Front Endocrinol (Lausanne). – 2019/–Vol. 10.–P. 61 Published online doi: 10.3389